

## **АТИПИЧНЫЕ УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ БАКТЕРИОЗЫ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА**

***Козин В.М., Семенов В.М., Семенов Д.М., Козина Ю.В.***

*УО "Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет"*

Урогенитальные воспалительные заболевания человека, вызываемые микоплазмами и уреаплазмами (микоплазмозы) включают в группу атипичных бактериозов.

Микоплазмы относят к прокариотам, классу Mollicutes — атипичным мелким бактериям, отличающихся плеоморфизмом. Уреамикоплазмы являются грамотрицательными мельчайшими микроорганизмами (размеры их элементарных форм составляют 120-150 нм), сочетающими свойства вирусов (проходят через бактериальные фильтры) и бактерий (растут на бесклеточных питательных средах, чувствительны к антибиотикам). В этот класс

входят два рода: *Mycoplasma* (около 100 видов) и *Ureaplasma* (три вида). Большинство микоплазм являются комменсалами урогенитального тракта, способными при определенных условиях вызывать (или поддерживать) инфекционно-воспалительные процессы в мочеполовых органах [1]. Уреамикоплазмы имеют ограничивающую мембрану (отсутствует типичная бактериальная стенка), в цитоплазме расположено множество рибосом и полирибосом, у части клеток выявляется типичный нуклеоид с нитями, содержащими ДНК. Уреаплазмы обладают множеством нитевидных структур по периферии ограничивающей мембраны, а также уреазной активностью (расщепляют мочевины) [1].

Наибольшее патологическое значение для человека имеют *U. urealiticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*.

Вид *U. urealiticum* обладает более патогенными свойствами, чем *U. parvo*, которые более широко распространены и выявляются у 80-90% носителей уреаплазм [3]. Для женщин, имеющих признаки воспалительного процесса в урогенитальном тракте, характерен более высокий уровень колонизации и распространенности *U. urealiticum* [3]. Этот вид уреаплазм – частая причина патологии уретры, придаточных желез у мужчин; патологии беременности и бесплодия – у женщин; у новорожденных часто выделяются уреаплазмы из дыхательных путей, особенно при их воспалительных заболеваниях. *U. urealiticum* – наиболее мелкие микроорганизмы из атипичных бактерий (до 200 нм).

*M. hominis* (достигают величины 1200 нм) – вызывают эндометриты, сальпингиты, послеабортную и послеродовую лихорадку; иногда уретриты и их осложнения у мужчин.

*M. genitalium* – обладают наибольшими патогенными свойствами из класса Mollicutes и являются одной из причин хронических уретритов, простатитов, болезни Рейтера.

Уреамикоплазмы паразитируют на мембранах клеток эпителия (или проникают внутрь клеток?), обсеменяют урогенитальный и фекальный тракты, выделяя токсичные продукты, повреждающие клеточную стенку эукариотов. Достаточно устойчивы к действию гуморальных и клеточных факторов макроорганизма [2]. Как моноинфекция, а чаще в ассоциации с другими патогенами или условно-патогенными микроорганизмами, способны вызывать воспалительные процессы в мочеполовых органах. Уреаплазмы значительно чаще обнаруживаются у больных гонореей, трихомониазом, бактериальным вагинозом, при других гинекологических заболеваниях, чем у клинически здоровых лиц. А

также у лиц с повышенной половой активностью, проституток, гомосексуалистов, во время беременности. У беременных микоплазменная инфекция приводит не только к развитию патологических процессов в урогенитальном тракте, но и к поражению оплодотворенной яйцеклетки с последующим абортацией плода и формированием внутриутробной инфекции. Поражение уреаплазмами верхних отделов урогенитального тракта у женщин может осуществляться контаминированными сперматозоидами. Во время беременности высеваемость микоплазм увеличивается в 1,5-2 раза, что связывают с изменениями физиологического и гормонального статуса. У инфицированных микоплазмами женщин беременность протекает с осложнениями (угроза аборта, поздний токсикоз, многоводие, отслоение плаценты и др.). Внутриутробное инфицирование плода микоплазмами часто приводит к перинатальной смертности, поражению органов дыхания, зрения, печени, почек, ЦНС, кожи, тератогенному влиянию на плод. *U. urealyticum* и *M. hominis* часто ассоциируются с гонококками, усиливая их вирулентность, снижая переваривающую способность фагоцитов вследствие усиления внешней оболочки микроорганизмов.

Урогенитальный микоплазмоз достаточно широко распространен среди населения. Данные о частоте распространения *M. genitalium* и *U. urealyticum* разноречивы. Показатели инфицированности варьируют от 10 до 50%. Частота выявления *U. urealyticum* у мужчин и женщин составляет примерно 25% и 80%, соответственно [1]. Проведенные нами исследования с применением ПЦР показали высокую частоту носительства данных возбудителей у лиц репродуктивного возраста, посетивших урогинекологическую клинику (табл. 1.).

Таблица 1 - Распространенность уреаплазменной и микоплазменной инфекций у лиц репродуктивного возраста

Наименование инфекции	Обследовано всего пациентов		Витебская область		Минская область	
	Число обследованных	Выявлено инфицированных абс. число, (%)	Число обследованных	Выявлено Инфицированных абс. число, (%)	Число обследованных	Выявлено инфицированных абс. число, (%)
Уреаплазменная	1697	739 (43,51±0,45)	739	401 (54,26±3,36)	958	338 (35,28±2,38)
Микоплазменная	1218	318 (26,11±1,58)	633	194 (30,65±3,36)	585	124 (21,20±2,85)

Клиническая картина микоплазменной инфекции не имеет патогномоничных симптомов. Выявляются клинические симптомы

негонококкового уретрита, простатита, орхиэпидидимита, послеродового эндометрита, спонтанного аборта, преждевременных родов, постабортной и послеродовой лихорадки, артрита у взрослых, сепсиса и менингита у новорожденных, при которых в монокультурах выделяются *M. hominis*, *M. genitalium* или *U. urealyticum*.

В последние годы этиологическая роль *M. hominis* в развитии негонококковых уретритов дискутируется. Частота выделения *M. hominis* при данных заболеваниях варьирует от 13 до 37%. Негонококковый или неспецифический уретрит – наиболее распространенное следствие уреаплазменной инфекции у мужчин. Инкубационный период длится 3-5 нед. Заражение обычно происходит половым путем. При обследовании половых партнёров у 87% из них заболевание протекало торпидно, а иногда бессимптомно [1].

Показано, что только у 10% лиц с хроническим абактериальным простатитом выделяют *M. hominis*. В то же время присутствие в секрете предстательной железы уреаплазм в количестве  $10^3$  -  $10^4$  КОЕ/мл указывает на их этиологическую роль в развитии простатита [1].

Часто выявляют колонизацию уреплазмами прямой кишки мужчин-гомосексуалистов. Высказывается предположение, что *U. urealyticum* может быть причиной проктита.

Имеются доказательства этиологической роли *M. genitalium* в развитии острого негонококкового уретрита и определённые доказательства их причастности к развитию хронического или рецидивирующего течения заболевания.

Диагностика. Этиологически значимой признается концентрация уреа-микоплазм в исследуемом материале более  $10^4$  КОЕ/мл (колониеобразующих единиц/мл), т.е. достаточно высокая степень колонизации ими слизистых оболочек. Материалом для микробиологических исследований служит соскоб со слизистой уретры, шеечного канала или rectum, который помещают в пробирки с бульонной средой и термостатируют от 24 часов до 4 суток. Выращивают уреаплазмы также на твердых питательных средах; колонии идентифицируют в световом микроскопе при малом увеличении. Для диагностики микоплазмозов с успехом применяют

метод прямой и непрямой иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ и полимеразную цепную реакцию.

Для определения количественного уровня *U.urealyticum* в эпителиальных клетках шейки матки и ее канале внедряется мультиплексная ПЦР с различной концентрацией праймеров [3].

Лечение микоплазмозов представляет определенные трудности, т.к. еще не полностью изучены их характеристики. Существующие медицинские школы придерживаются различных взглядов в отношении тактики лечения. С точки зрения одних, терапии подлежат все пациенты, у которых выделены микоплазмы из половых органов (независимо от наличия признаков воспаления), а также их половые партнеры. С точки зрения других, лечение следует назначать при наличии клинических проявлений заболевания, если не выявлены иные возбудители ИППП. Мы придерживаемся второй точки зрения.

Подбор лекарственных средств для лечения микоплазмозов определяется особенностями биологии возбудителей. Они устойчивы к антибактериальным препаратам, действие которых связано с биосинтезом белков клеточной стенки ( $\beta$ -лактамы антибиотики). Большинство уреамикоплазм чувствительны к антибиотикам тетрациклинового ряда, многим макролидам, линкасамидам, противогрибковым и противопроtozoйным препаратам. Однако некоторые препараты обладают выраженной активностью только к определенным видам микоплазм, поэтому необходима информация об антибиотикоустойчивости их штаммов. Особенно это касается генитальных видов микоплазм. Большинство пациентов, инфицированных микоплазмами, могут быть санированы ниже приведенными антибиотиками) (табл. 2.).

Уреамикоплазмы наиболее чувствительны к фторхинолонам (пefлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин), кларитромицину, азитромицину, тетрациклином. Лечение уреамплазмоза возможно эрициклином (1,0-2,0 г в сутки на курс 25,0-26,0 г), у женщин эффективен гентамицин (40 мг 3 раза в сутки внутримышечно 5 дней.

Таблица 2 - Этиотропная терапия урогенитальных микоплазмозов

Препараты и контингент пациентов	Схема применения
<u>Рекомендуемые</u> Доксициклин (взрослые, оба пола) Миноциклин (взрослые, оба пола) Азитромицин (взрослые, оба пола)	Первый прием 0,2 г; затем по 0,1 г 2 р/сут 7-10 дней Первый прием 0,2 г; затем по 0,1 г 2 р/сут 7-10 дней Первый день 0,5 г; затем 0,25 г 1 р/сут 4 дня
<u>Альтернативные</u> Эритромицин (взрослые, оба пола) Мидекамицин (взрослые, оба пола) Кларитрамицин (взрослые, оба пола) Рокситромицин (взрослые, оба пола) Пефлоксацин (взрослые, оба пола) Офлоксацин (взрослые, оба пола) Ломефлоксацин (взрослые, оба пола)	0,5 г 4 р/сут 7-10 дней 0,4 г 3 р/сут 5-7 дней 0,25 г 2 р/сут 5-7 дней 0,15 г 2 р/сут 7-10 дней 0,6 г 1 р/сут 5-7 дней 0,4 г 1 р/сут 5-7 дней 0,6 г 1 р/сут 5-7 дней
Эрициклин в комбинации с диуцифоном (взрослые, оба пола)	Диуцифон - 0,1 г 3р/день 3 дня; затем присоединяют эрициклин: 2 дня по 1,0 г, в последующие дни 0,75 г 3р/день. На курс: диуцифон - 4,2 г, эрициклин - 26,25 г
Гентамицин (жепцины)	40 мг каждые 8 часов в мышечно в течение 5 дней на фоне инъекции пирогенала (50-1000 МПД)
Эритромицин (беременные)	0,25 г 4 р/сут 14 дней, или 0,5 г 2 р/сут 7 дней
Эритромицин (новорожденные)	20-40 мг кг/сут внутривенно, капельно
Левамицетин сукцинат (у новорожденных с неврологической симптоматикой) на фоне неспецифической терапии (иммуноглобулин, гемотрансфузии, кислород и др.)	до 50мг кг/сут, разделенные на 4 внутримышечных или внутривенных введения, в течение 10 дней при хороших терапевтических результатах и благоприятной динамике спинномозговой жидкости

У лиц с выраженным иммунодефицитом проводится комплексная терапия микоплазмоза с подключением иммуностропных препаратов (пирогенные препараты, индукторы интерферона, интерфероны, иммуностимуляторы).

Большинство микоплазм резистентны к эритромицину, за исключением *U. urealyticum*. Тетрациклин-резистентные штаммы *M. hominis* и *U. urealyticum* содержат Tet (M) детерминанту, которая входит в состав конъюгативного транспозона Tn 916. В такой ситуации белковый продукт Tet (M) гена микоплазм связывается с рибосомой, защищая бактерии от действия тетрациклина. Получены данные о штаммах *M. hominis*, устойчивых к некоторым фторхинолонам.

Механизмы антибиотикорезистентности микоплазм охарактеризованы еще не в полной мере. Их связывают с фенотипическими особенностями микоплазм определенного вида,

наличием детерминант, образующих “защитные” белки, ферментативно разрушающие антибиотики, либо модифицирующие их клеточную мембрану, препятствуя, тем самым, проникновению антибиотиков. А также с генными мутациями, приводящими к изменению процессов проницаемости и обратного транспорта. Не исключен феномен мультирезистентности, возможны и другие механизмы защиты микроорганизмов.

Разработаны и внедряются в практику методы определения маркеров резистентности уреа-микоплазм к антибиотикам с помощью метода полимеразной цепной реакции.

*M. hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* относят к микроорганизмам, при выделении которых следует искать заболевание. В то же время четкие доказательства этиологической роли уреаплазм при их ассоциации с другими микроорганизмами во многих случаях отсутствуют. Остается неясным может ли присутствие в клинических пробах возбудителя уреаплазменной инфекции означать наличие патологического процесса. В таком случае может ли быть правомерен диагноз – «микоплазмоз, урогенитальный уреаплазмоз». Для оценки роли уреаплазменной инфекции в патологии урогенитального тракта человека требуется проведение дополнительных исследований. Генотипирование и характеристика вирулентных свойств *M. hominis*, *M. genitalium* и *U. urealyticum* во многом позволяют ответить на эти вопросы.

Литература:

1. Адашкевич, В.П. Инфекции, передаваемые половым путем/В.П. Адашкевич// Москва: Медицинская книга, 2002. – С.162-178.
2. Иванов, О.Л. Кожные и венерические болезни/ О.Л. Иванов [и др.]; под общ. ред. О.Л. Иванова – М.: Шико, 2002. – С.385-388.
3. Костюк, С.А. Анализ распределения и уровень колонизации уреаплазмами женщин с различными клиническими симптомами поражения урогенитального тракта/ С.А. Костюк [и др.] // Материалы V съезда дерматологов и венерологов РБ. – Минск, «ДокторДизайн», 2006. – С.196-200.